

# Mind the heart : epidemiology, risk factors and treatment of depression following first myocardial infarction

Citation for published version (APA):

Strik, J. J. M. H. (2003). *Mind the heart : epidemiology, risk factors and treatment of depression following first myocardial infarction*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Universiteit Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.20031107js>

## Document status and date:

Published: 01/01/2003

## DOI:

[10.26481/dis.20031107js](https://doi.org/10.26481/dis.20031107js)

## Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

## Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

## General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

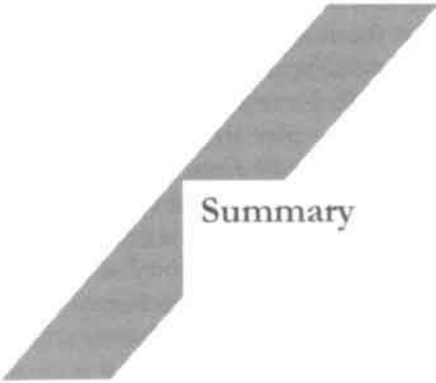
[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.



## Summary

There is a strong relationship between depression and myocardial infarction (MI) as the title of this thesis indicates. This thesis focuses on several aspects of this strong although complex specific relationship, i.e. epidemiology, risk factors and treatment of depression following MI. Next to specific factors, in patients with recurrent MI non-specific factors may play an important role in the relationship between depression and MI. As a result from the cumulative burden of recurrent MI, non-specific, somatic disorder related factors often occur. Non-specific depressogenic factors may be defined as mobility-related restrictions, disabilities or handicap, leading to reduced professional and social activities. These non-specific factors have shown strong associations with development of depressive symptoms and post-MI survival. As we aimed to rule out as many non-specific depressogenic factors as possible to prevent bias occurring with specific factors in the relationship of depression and cardiac prognosis, only patients with **first** MI were selected for this thesis.

In the first part of this thesis, an overview of reported data on the epidemiology, risk factors and treatment of mixed patient populations with first and recurrent MI is presented, followed by data on incidence rates of depression post-first-MI. In these papers, the impact of various states of depression on cardiac recovery post-MI is reported. These states are defined as major depression (defined as one core criterion en four additional criteria of depressive disorder following DSM-IV), as minor depression (defined as one core criterion and one to three additional criteria of depressive disorder following DSM-IV), and as depressive symptoms.

The second part of this thesis is focused on diagnostic issues of depression following MI. First, validity of self-rating scales for major and minor depression, frequently used in MI patients, is presented. Second, based on these frequently used questionnaires, a shortened questionnaire as screening instrument for depression is developed with the same psychometric abilities as the earlier mentioned, general accepted, questionnaires. This 4-item questionnaire may be more practical as screening instrument for cardiologists and patients than the general accepted questionnaires, from which this questionnaire has been derived. The last part of diagnostic issues focuses on correlations between two concepts of negative affect related to MI, depression and vital exhaustion. This is investigated using two self-rating questionnaires for depression and one for vital exhaustion.

In the third part of this thesis, possible risk factors and clinical markers for depression post-MI are described.

In the fourth part is focused on pharmacological intervention of depression post-first-MI.

This dissertation is thus divided in 4 parts (chapter 1 to 13), and is preceded by an introduction and closed by a general discussion.

The **introduction** explains the importance of studies focussing on depression post-MI.

In the **general discussion**, the main conclusions of this thesis are summarized and integrated into clinical implications and future research.

Each chapter starts with the background of the research question, followed by study design and results of the study. Finally in the discussion of each chapter, conclusions are drawn.

In **chapter 1** an overview is given of possible specific and non-specific factors in the relationship between "Heart & Mind", i.e. MI and depression. There is strong evidence that a relationship exists between depression and MI. First, in patient populations with mixed first and recurrent MI, depression is associated with increased morbidity and mortality due to recurrent ischemic events and arrhythmia. Second, one would intuitively expect that severity of somatic disease is associated with occurrence of depression. In MI patients this is not the case: depression post-MI is not related to size of infarction.

Depression goes often undetected: of depressed MI patients only 10% is identified as such and an even smaller percentage is being treated. Two aspects may be related to underdiagnosing post-MI depression. First, post-MI depression has an atypical profile. Apart from listlessness (a core symptom of depressive disorder), MI patients report symptoms of hostility, anxiety and fatigue more readily than symptoms of depression. Second, clinicians tend to interpret these symptoms and complaints as a normal psychological reaction to a life-threatening event rather than symptoms of depressive disorder.

In **chapter 2** the cumulative incidence of major and minor depression post-first-MI is investigated. A 1-year cumulative incidence of 26.7% of major and minor depression is found. This incidence rate is higher than the 5-10% in the general population, and similar to incidence rates in patient populations with mixed first and recurrent MI. In addition, up to three years post-MI, depression does not predict major cardiac events defined as death and recurrent MI. This is in contrast to data from literature, in which depression is reported to be a risk factor of mortality and morbidity post-MI. A possible explanation for this difference may be that the overall mortality rate in our study is lower than that of other studies. The lower mortality rate in our studies may be explained by several factors. First, the present study was undertaken several years later than the first report on depression and cardiac prognosis. Medical advances in cardiology at the present time have reduced mortality rates in MI patients substantially. Second, opposed to other studies, our study only includes first MI patients. In such patient sample mortality is lower than in patient populations with recurrent MI, chronic heart failure or arrhythmias.

In **chapter 3** the impact of symptoms of anxiety and depression on recovery post-MI is evaluated. We already reported that up to three years post-MI, neither major/minor depression nor depressive symptoms predicted major cardiac events. Also up to six years post-MI, depression has no clear relationship with major cardiac events. In contrast to depressive symptoms, symptoms of anxiety do predict major cardiac events up to six years post-MI. It remains however unclear why anxiety seems to be a better predictor of cardiac prognosis in first MI patients than depression. As we stated earlier, the lack of effect of depression on cardiac prognosis would be explained by the fact that a part of the depressed patients were treated (17.5%). Second, it could be that not only diagnosis of depression is of importance in predicting cardiac recovery, but also a set of emotional complaints, which may be best described as negative affectivity. This notion is supported by data on other states of negative affect, such as vital exhaustion and type-D personality. These states of negative affectivity are also related to incomplete recovery post-MI.

In **chapter 4** sensitivity and specificity of four rating scales for depression, frequently used in MI populations, are investigated. These are three self rating scales, i.e. the 90-item Symptom Check List (SCL-90), the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), the Beck Depression Inventory (BDI), and an observer rating scale, the 17-item Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D-17). All questionnaires are valid screening instruments for depression in this first-MI patient population. The optimal cut-off values (maximum sum of sensitivity and specificity) are lower for minor than for major depression. As minor depression also has an impact on morbidity and mortality post-MI apart from major depression, it is important to screen for minor depression as well.

In our study, the anxiety subscale of the HADS is a better predictor of major and minor depression than the depression subscale. The validity of the total HADS increases if we add both the depression and anxiety subscale together. Items of the HADS strongly suggest that the anxiety scale is closely related to the negative mood dimension while the depression scale is closely related to anhedonia or the relative absence of positive mood status. Hence, combining the HADS anxiety and depression scales may identify those patients who are characterized by depressive affect in a two-dimensional mood space. Because of the increase in specificity and positive predictive value, our data indicate that using the total HADS is superior to using both subscales separately.

In **chapter 5** symptoms of depression and anxiety in MI patients are evaluated. In literature both depression and anxiety are described as predictors of new cardiac events in healthy patients. As stated earlier in chapter 3 and 4, in our studies with first MI patients, symptoms of anxiety are better predictors of major and minor depression, and recovery post-MI than symptoms of depression. Indeed, when analyzing the self-rating questionnaires SCL-90, HADS, BDI en STAI, depression and anxiety are part of one dimension in

post-MI depression. Based on four items of the SCL-90 and the HADS, the development of a self-rating questionnaire with a similar validity as the general accepted questionnaires is described. This questionnaire is more accessible and practical for both cardiologists and patients.

In **chapter 6** two self-rating questionnaires for depression are compared with one for another negative mood state, i.e. vital exhaustion. Vital exhaustion is a phenomenon claimed to be related to but not identical with depression. Excessive fatigue and feelings of general malaise, such as hopelessness, listlessness, loss of libido, increased irritability and problems with sleep are symptoms of vital exhaustion; chronic fatigue is regarded as a core symptom. Similar to depression, vital exhaustion is related to poorer cardiac prognosis post-MI. The data of this study show strong correlations between two different measures of depression and a measure of vital exhaustion. These results suggest that symptoms reported by post-MI patients, who are variously labelled as depression or vital exhaustion, refer to two aspects of one symptom profile of negative affectivity in MI patients.

In **chapter 7** the relationship between the development of major/minor depression and depressive symptoms post-MI, and level of the serum total cholesterol, LDL-C, HDL, and Triglycerid (TG) concentrations is examined. In longitudinal studies, serum total cholesterol has been reported to be inversely related to the development of depression in somatically healthy patients. In our study we examined whether this inverse relationship could also be found in MI patients. Our data indicate that LDL-C is significantly inversely related to major/minor depression and depressive symptoms three months post-MI. Total serum cholesterol, HDL-C and TG are not related to the occurrence of major/minor depression nor depressive symptoms. Lowering of LDL-C concentrations in blood is regarded as an important factor in prevention of recurrent MI. However, our data indicate that more pronounced lowering of LDL-C increases the risk for developing major/minor depression and depressive symptoms, thereby increasing the risk for cardiac death.

The goal of the study presented in **chapter 8** is to detect correlates of post-MI depression, which can be easily obtained by clinicians. Based on literature, four clinically easily attainable variables were selected as possible correlates for post-MI depression. Our data show that complications during hospitalization, prescription of benzodiazepines during hospitalization, history of depressive episode, and not being able to stop smoking are significantly related to development of post-MI depression.

In **chapter 9** the cognitive performance of depressed MI patients is compared to that of non-depressed MI patients and healthy individuals. Both depression and ischemic heart disease are related to decline in cognitive performance.

Therefore, one would expect that depressed MI patients have a double risk of worsened cognitive performance. Our study shows however that there is no difference in cognitive performance between depressed MI patients, non-depressed MI patients, and healthy individuals. As yet we have no explanation for the lack of difference in cognitive performance. It seems that absence of cognitive decline is a specific feature of post-MI depression.

In **chapter 10** we investigate personality factors as possible vulnerability factors of post-MI depression. In our study, high levels of neuroticism are strong predictors of major and minor depression. Furthermore, introversion was also an independent predictor of major depression, but not of minor depression. Agreeableness, conscientiousness and openness are not related to post-MI depression in our study.

A combination of high neuroticism and introversion has already been described as a predictor of depression in healthy individuals. In patients with coronary artery disease type-D personality, assembling the combination high neuroticism and introversion is identified as a predictor of not only depressive symptoms but also of poor cardiac prognosis. As in non-somatic compromised patients, in *MI patients, personality factors play thus an important role in the prediction of depression.*

In **chapter 11** we focus on the first double-blind placebo-controlled study of a SSRI (selective serotonergic reuptake inhibitor), i.e. fluoxetine, in the treatment of depressed MI patients. Only in mild depression fluoxetine is superior to placebo. SSRIs are already reported to be especially effective in mild depression. In contrast to depression scores, hostility score decreases from a high to a low level in the fluoxetine group.

As far as cardiac safety of antidepressants is concerned, SSRIs are less cardiotoxic than tricyclics. Data of our study show that fluoxetine has no clinically relevant cardiovascular side effects in depressed MI patients. This means that depressed MI patients can be safely treated with fluoxetine.

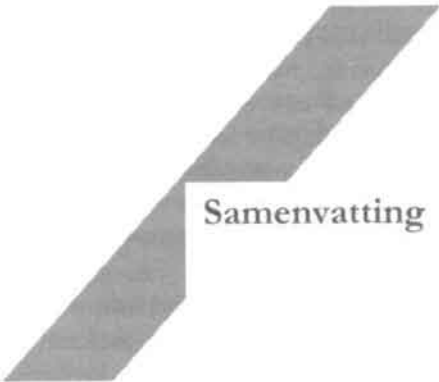
In **chapter 12** cardiovascular side effects of two SSRIs, i.e. fluoxetine and fluvoxamine, are examined in middle-aged and elderly depressed patients. As stated earlier, tricyclics are reported to induce cardiovascular side effects as rhythm disorders and orthostatic hypotension. SSRIs are reported to be less cardiotoxic in healthy patients. Data of our study showed that also in middle aged and elderly patients both fluoxetine and fluvoxamine have no cardiovascular side effects.

Finally, in **chapter 13** the cognitive performance is investigated in the same 54 MI-patients of chapter 11 during fluoxetine treatment. Cognitive performance was assessed using speed, attention and memory tasks. Data of our study show that fluoxetine does not worsen cognitive performance. This is an important

finding as the majority of depressed patients is treated as outpatients and is expected to continue their professional life and normal everyday routine.







## Samenvatting

Zoals de titel van dit proefschrift aangeeft, bestaat er een sterke relatie tussen depressie en hartinfarct. Dit proefschrift heeft zich gericht op enkele aspecten van deze sterke doch complexe specifieke relatie, namelijk **epidemiologie, risicofactoren en behandeling** van depressie na een eerste hartinfarct. Bij patiënten met recidief hartinfarcten spelen naast specifieke factoren in de relatie tussen depressie en hartinfarct mogelijk ook andere, aspecifieke depressogene factoren een rol. Aspecifieke depressogene factoren zijn factoren die voortvloeien uit aspecifieke beperkingen en/of handicaps ten gevolge van een lichamelijke stoornis van welke aard dan ook. Voorbeelden van dergelijke aspecifieke factoren zijn verminderde lichamelijke inspanning, waardoor werk en/of hobby's niet meer kunnen worden uitgeoefend, sociale isolatie en beperkingen in mate van onafhankelijk functioneren. Data in de literatuur geven aan dat dergelijke aspecifieke factoren in het dagelijks leven bij hartinfarctpatiënten gepaard kunnen gaan met depressieve symptomen en slechte cardiale prognose. Wanneer we het vóórkomen van depressie na een hartinfarct en specifieke effecten van de depressie op de cardiale prognose willen onderzoeken, is het noodzakelijk om de invloed van aspecifieke depressogene factoren op het ontwikkelen van een depressie na een hartinfarct zoveel mogelijk te beperken. Daarom is in dit proefschrift gekozen om alleen patiënten met een eerste hartinfarct, en niet met recidief infarcten, te selecteren. Het eerste deel van dit proefschrift geeft een overzicht van de literatuur betreffende de epidemiologie, risicofactoren en behandeling in gemengde patiëntenpopulaties met eerste en recidief infarcten. Na dit overzichtsartikel volgt de beschrijving van een studie waarin het vóórkomen van depressie na een eerste hartinfarct wordt onderzocht. In dit artikel en het volgende wordt onderzocht of het ontstaan van een depressieve episode (gedefinieerd als 1 kernsymptoom en 4 aanvullende symptomen van depressie volgens DSM-IV criteria), van milde depressie (gedefinieerd als 1 kernsymptoom en 1 tot 3 aanvullende symptomen van depressie volgens DSM-IV criteria), of van symptomen van depressie of angst (onafhankelijk van de diagnose depressie) als depressieve symptomen die niet aan DSM-IV criteria voldoen), invloed heeft op het cardiale beloop.

In het tweede deel van dit proefschrift wordt aandacht geschonken aan diagnostische aspecten van depressie na hartinfarct. Als eerste wordt de validiteit van veelvuldig gebruikte vragenlijsten voor het screenen op depressieve episode en milde depressie beschreven. Vervolgens hebben we onderzocht of er, op basis van deze veelvuldig gebruikte vragenlijsten, een verkorte vragenlijst kon worden ontwikkeld voor het screenen van depressie bij hartinfarctpatiënten, met een zelfde validiteit als de hiervoor genoemde, algemeen geaccepteerde vragenlijsten. Immers, bij een korte vragenlijst wordt de drempel bij de cardioloog en patiënten om hartinfarctpatiënten te screenen mogelijk lager daar de patiënt minder wordt belast. Het laatste onderdeel van het diagnostische gedeelte schenkt aandacht aan de samenhang tussen twee concepten van negatieve affectiviteit die gerelateerd zijn aan een hartinfarct, te

weten depressie en vitale uitputting. In dit hoofdstuk worden de correlaties onderzocht tussen twee verschillende vragenlijsten voor depressie en één voor vitale uitputting.

In het derde deel van dit proefschrift worden mogelijke risicofactoren en klinische markers voor het ontwikkelen van een depressie na een eerste hartinfarct onderzocht.

Ten slotte wordt er in het vierde en laatste deel aandacht geschonken aan farmacotherapeutische behandeling van depressieve, eerste hartinfarctpatiënten.

Deze dissertatie is daarmee opgebouwd uit hoofdstuk 1 tot en met 13, voorafgegaan door een inleiding en afgesloten door een algemene discussie.

In de **inleiding** wordt het belang van onderzoek naar depressie na een hartinfarct aangegeven en aan welke facetten van dit onderzoek aandacht besteed zal worden.

In de **algemene discussie** worden de belangrijkste conclusies van de beschreven artikelen samengevat en de betekenis hiervan voor de klinische praktijk alsook voor toekomstig onderzoek.

Elk artikel begint met een beschrijving van de achtergrond; vervolgens worden de opzet en resultaten van het onderzoek uiteengezet; in de discussie van ieder artikel worden vervolgens een aantal conclusies getrokken.

In **hoofdstuk 1** wordt een overzicht gegeven van mogelijke specifieke en aspecifieke factoren in de relatie tussen "Heart & Mind", te weten tussen hartinfarct en depressie. Data in de literatuur geven aan dat er een relatie bestaat tussen hartinfarct en depressie. Ten eerste zijn depressieve episodes en depressieve symptomen geassocieerd met toegenomen cardiale mortaliteit en morbiditeit, voornamelijk ten gevolge van recidief ischemische events en hartritmestoeornissen. Ten tweede lijkt een depressie, ontstaan na een hartinfarct, niet gerelateerd te zijn aan de ernst van het infarct. Dit zou men gevoelsmatig wel verwachten.

Depressieve hartinfarctpatiënten worden vaak niet herkend. Slecht 10% van de depressieve hartinfarct patiënten wordt als zodanig herkend en een nog lager percentage behandeld. Miskennen van de depressie na een hartinfarct wordt door een tweetal factoren in de hand gewerkt. Ten eerste is de presentatie van een depressie na een hartinfarct atypisch. Naast lusteloosheid (een van de kernsymptomen van een depressieve stoornis) vertonen depressieve hartinfarctpatiënten vaak een hogere mate van hostiliteit, angst en vermoeidheid dan depressieve, niet cardiaal aangedane patiënten. Hostiliteit manifesteert zich in de praktijk onder meer in geïrriteerdheid, wrok over het getroffen lot, woede-uitbarstingen en frequente ruzies. Ten tweede hebben klinici de neiging om deze klachten te interpreteren als normale psychologische

en voorbijgaande reacties na een hartinfarct, waardoor geen aandacht wordt geschonken aan een mogelijke achterliggende depressie.

In **hoofdstuk 2** wordt een cumulatieve incidentie van depressieve episode en milde depressie van 26,7% in patiënten met eerste hartinfarct beschreven. Deze cumulatieve incidentie is aanmerkelijk hoger dan de 5-10% in de algemene populatie en gelijkwaardig aan cijfers in patiëntenpopulaties met eerste en recidief infarcten. Voorts blijkt dat tot drie jaar na een eerste infarct de diagnose depressie dan wel de aanwezigheid van depressieve symptomen geen voorspellers van sterfte en recidief infarct zijn. Dit in tegenstelling tot literatuur data die wel een verhoogd overlijdensrisico beschrijven bij patiënten die een depressie ontwikkelen na een hartinfarct. Een mogelijke verklaring voor het ontbreken van een effect van de depressie op cardiale sterfte in onze studie kan zijn dat wij in onze patiëntenpopulatie een laag sterftecijfer van 2,4% vinden. Sterfte in onze studie is daarbij aanmerkelijk lager vergeleken met andere studies. De lagere mortaliteit in onze studies kan veroorzaakt worden door een aantal factoren. Ten eerste, onze studie is uitgevoerd een aantal jaren na de eerste studie betreffende depressie en cardiale prognose. Verbeterde cardiologische interventies voor het hartinfarct zijn de oorzaak van een lager sterftecijfer in recente jaren. Ten tweede zijn in onze studie alleen patiënten met een eerste hartinfarct geïnccludeerd. Bij een dergelijke populatie is de kans op sterfte kleiner is dan bij groepen van hartinfarctpatiënten met een recidief hartinfarct, hartritmestoornissen of pompfalen van het hart.

In **hoofdstuk 3** wordt gekeken naar het lange termijneffect van depressieve en angst symptomen op cardiale prognose in eerste hartinfarctpatiënten. We hebben al beschreven dat op korte termijn, i.e. tot drie jaar na een eerste hartinfarct, diagnose van depressieve stoornis en milde depressie, dan wel depressieve symptomen geen invloed hebben op cardiale hartdood en recidief infarct. Ook op langere termijn, i.e. tot zes jaar na het eerste infarct, is er geen duidelijke relatie tussen depressieve symptomen en cardiale sterfte dan wel recidief infarct. In tegenstelling tot symptomen van depressie, voorspellen symptomen van angst wel cardiale sterfte en recidief infarct op langere termijn. Het is echter onduidelijk waarom in onze studie met eerste hartinfarctpatiënten, symptomen van angst betere voorspellers zijn voor slecht herstel na een hartinfarct dan symptomen van depressie. Zoals eerder aangegeven zijn in onze studies alleen patiënten met een eerste hartinfarct geïnccludeerd en zijn de cardiologische interventies voor hartinfarcten de laatste jaren sterk verbeterd. Een tweede verklaring voor de afwezigheid van verschil in mortaliteit tussen depressieve en niet-depressieve hartinfarctpatiënten in onze studie kan zijn dat een bepaald deel van de depressieve patiënten (17,5%) behandeld zijn. Minstens 54 patiënten in onze studie waren gerandomiseerd naar een behandeling met fluoxetine of placebo. Het negatieve effect van depressie op cardiale prognose kan daardoor zijn afgezwakt.

Ook zou niet zozeer de diagnose depressieve stoornis een belangrijke rol kunnen spelen bij het herstel van hartinfarctpatiënten, als wel verschillende vormen van stemmingsklachten, die omschreven kunnen worden als negatieve affectiviteit. Deze veronderstelling wordt mede ondersteund door de bevindingen dat ook andere vormen van negatieve affectiviteit, zoals vitale uitputting en hostiliteit, een relatie hebben met cardiale prognose na een hartinfarct.

In **hoofdstuk 4** worden sensitiviteit en specificiteit onderzocht van subjectieve en objectieve vragenlijsten die vaak gebruikt worden om hartinfarctpatiënten te screenen op depressie. De subjectieve vragenlijsten zijn de 90-item Symptom Check List (SCL-90), de Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), de Beck Depression Inventory (BDI). De objectieve vragenlijst is de 17-item Hamilton Depression Rating Scale (HAMD-17). Alle vragenlijsten blijken valide screeningsinstrumenten te zijn in deze patiëntengroep. De optimale cut-off scores, waarbij de som van de sensitiviteit en specificiteit maximaal zijn, waren voor een depressieve episode hoger dan voor milde depressie. Aangezien ook milde depressie invloed heeft op de gezondheidszorg consumptie van de hartinfarctpatiënten, zou men deze patiënten ook op milde depressie moeten screenen.

Uit onze studie blijkt dat de angstschaal van de HADS een betere voorspeller voor een depressieve episode en milde depressie is dan de depressie schaal. Daarbij blijkt dat de validiteit van de totale HADS groter dan elk van de subschalen apart. De angstschaal is met name gerelateerd aan negatieve stemmingscomponent, terwijl de depressie schaal meer gerelateerd is aan anhedonie en afwezigheid van positief affect. Beide schalen omvatten dimensies van een depressieve stoornis. Het screenen op een depressieve stoornis na een hartinfarct met beide schalen tegelijk zorgt dus voor een hogere specificiteit en verdient aanbeveling.

In **hoofdstuk 5** wordt dieper ingegaan op de depressieve en angst symptomen bij hartinfarctpatiënten. Gegevens uit de literatuur gaven al aan dat zowel depressie als angst voorspellers zijn voor het optreden van hartziekten in gezonde patiënten. In voorgaande hoofdstukken van deze thesis wordt verder beschreven dat symptomen van angst betere voorspellers van een depressieve stoornis en herstel in hartinfarctpatiënten lijken te zijn dan depressieve symptomen. Inderdaad blijkt bij het analyseren van de zelfvragenlijsten SCL-90, HADS, BDI en STAI dat depressieve en angstsymptomen in hartinfarctpatiënten deel uit maken van één stemmingscomponent. Verder wordt een screeningslijst voor depressie beschreven, gebaseerd op 4 items afkomstig van SCL-90 en HADS maar dezelfde validiteit als de algemeen geaccepteerde vragenlijsten. Deze verkorte vragenlijst zou het screenen op depressie eenvoudiger en praktischer maken voor zowel clinici als patiënten.

In **hoofdstuk 6** worden twee vragenlijsten voor depressie vergeleken met een vragenlijst betreffende een andere negatieve gemoedstoestand, te weten vitale uitputting. Vitale uitputting is een syndroom bij hartinfarctpatiënten waarbij vermoeidheid het hoofdsymptoom vormt. Net als depressie, is vitale uitputting gecorreleerd met een slechte cardiale prognose na het hartinfarct. Onze studie liet zien dat twee vragenlijsten voor depressie even sterk gecorreleerd zijn met de lijst voor vitale uitputting, als met elkaar. Dit suggereert dat beiden tot een domein van stemmingsontregeling behoren. Depressie en vitale uitputting zouden daardoor kunnen worden beschouwd als twee zijden van een munt.

In **hoofdstuk 7** wordt onderzocht of serum cholesterol, High-Density-Lipoproteïne-Cholesterol (HDL-C), Low-Density-Lipoproteïne-Cholesterol (LDL-C) en triglyceriden, een relatie hebben met het optreden van depressieve symptomen na een hartinfarct. In de literatuur beschrijven enkele longitudinale studies bij gezonde individuen dat lage cholesterol concentraties in het bloed kunnen leiden tot depressieve symptomen. Wij hebben in onze studie bekeken of we een omgekeerde relatie tussen lipiden in het bloed en depressie ook in hartinfarctpatiënten kunnen aantonen. Een lage concentratie van LDL-C in bloed blijkt gerelateerd aan diagnose van depressie en depressieve symptomen op drie maanden. Er is geen relatie aan te duiden tussen het optreden van depressieve symptomen en serum cholesterol, HDL-C en triglyceriden. Uit onze studie blijkt dat verlagen van LDL-C de kans op depressie kan verhogen en daarmee ook op cardiale sterfte. Voorzichtigheid lijkt dus geboden bij het verlagen van LDL-C.

In **hoofdstuk 8** wordt onderzocht hoe de cardioloog op een eenvoudige manier patiënten met een verhoogd risico op het verkrijgen van een depressie, al tijdens opname na het hartinfarct, kan identificeren. Hiertoe zijn een aantal klinische parameters onderzocht. Patiënten met een voorgeschiedenis van depressie, die complicaties na het hartinfarct hebben moeten doorstaan, reeds tijdens opname benzodiazepines kregen voorgeschreven en na het hartinfarct niet hebben kunnen stoppen met roken, hebben allen een hogere kans op het ontwikkelen van een depressieve episode na het hartinfarct.

In **hoofdstuk 9** wordt geëvalueerd of het cognitieve functioneren in depressieve hartinfarctpatiënten verschilt van dat van niet depressieve hartinfarctpatiënten en gezonde individuen. Zowel depressieve stoornis als ischemische hartziekten zijn geassocieerd met achteruitgang in cognitief functioneren. Hierdoor zou men verwachten dat depressieve hartinfarctpatiënten een dubbel risico hebben op verminderd cognitief functioneren. Wij hebben echter niet kunnen aantonen dat het cognitieve profiel van depressieve hartinfarctpatiënten verschilt van dat van niet-depressieve hartinfarctpatiënten of gezonde individuen. Wij hebben voor dit gebrek aan cognitieve

achteruitgang nog geen verklaring. De afwezigheid van cognitieve achteruitgang zou een specifiek kenmerk kunnen zijn van depressie bij hartinfarctpatiënten.

In **hoofdstuk 10** wordt onderzocht of persoonlijkheidskenmerken het optreden van een depressie na het hartinfarct kunnen voorspellen. Neuroticisme blijkt een onafhankelijke predictor te zijn voor het optreden van zowel een depressieve episode als een milde depressie na een eerste hartinfarct. Verder blijkt uit onze studie dat introversie ook een onafhankelijke voorspeller is voor een depressieve episode, maar niet voor milde depressie. Er was al eerder beschreven dat de combinatie van neuroticisme en introversie een voorloper is van een depressieve episode in gezonde individuen. In patiënten met cardiovasculaire aandoeningen is vooral type-D persoonlijkheid, vergelijkbaar met het neuroticisme/introversie profiel, van belang. Het voorspelt niet alleen depressieve symptomen, maar ook mortaliteit na een hartinfarct. Net als bij somatisch gezonde patiënten spelen in hartinfarctpatiënten persoonlijkheidskenmerken ook een belangrijke rol in het voorspellen van depressie.

In **hoofdstuk 11** staat de eerste dubbelblinde placebogecontroleerde studie van een SSRI (selectieve serotonerge heropname remmers), te weten fluoxetine, in de behandeling van depressieve hartinfarctpatiënten centraal. Alleen bij de milde depressie blijkt fluoxetine een groter antidepressief effect te hebben dan placebo. Van SSRIs is bekend dat ze vooral effectief zijn in milde depressies. De hostiliteitscore daalt significant in de fluoxetine groep ten opzichte van de placebo groep.

Wat cardiale veiligheid betreft blijkt dat SSRIs minder cardiovasculaire bijwerkingen hebben dan tricyclische antidepressiva. Uit onze studie blijkt dat fluoxetine geen klinisch relevante cardiovasculaire bijwerkingen heeft. Depressieve patiënten met een eerste hartinfarct kunnen veilig met fluoxetine behandeld worden.

In **hoofdstuk 12** worden cardiovasculaire bijwerkingen van twee SSRIs, te weten fluoxetine en fluvoxamine, in oudere patiënten met ischemische hartziekten, onderzocht. Oudere antidepressiva zoals de tricyclische hebben cardiovasculaire bijwerkingen zoals ritmestoornissen en orthostatische hypotensie. Van SSRIs is bekend dat ze minder cardiovasculaire bijwerkingen vertonen in gezonde individuen, maar het is onduidelijk of dit ook voor ouderen geldt. In onze studie hebben we kunnen aantonen dat er geen cardiovasculaire bijwerkingen optreden bij de behandeling van depressieve ouderen met fluoxetine dan wel fluvoxamine.

Tot slot wordt in **hoofdstuk 13** cognitief functioneren van dezelfde 54 depressieve hartinfarctpatiënten van hoofdstuk 11 onderzocht tijdens behandeling met fluoxetine. Cognitief functioneren wordt gemeten door middel van aandacht, geheugen en snelheidstaken. Onze studie laat zien dat fluoxetine



geen nadelige effecten op het cognitief functioneren heeft, en dus veilig voorgeschreven kan worden. Dit is een belangrijke bevinding, omdat het gaat om een groep patiënten die, ondanks het hartinfarct en de depressie, nog actief deelneemt aan het arbeidsproces.